

до
11.02.08г.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **Търговско име на лекарствения продукт**
RELANIUM®

2. **Качествен и количествен състав**

Всяка таблетка съдържа 5 mg от лекарственото вещество diazepam.

За помощните вещества виж 6.1.

3. **Лекарствена форма**

Таблетки, 5 mg.

4. **Клинични данни**

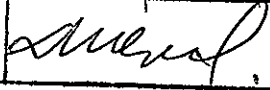
4.1. **Показания**

4.1.1. **Relanium е показан:**

- За краткотрайно симптоматично лечение на тежки състояния на тревожност, развиващи се самостоятелно или във връзка с безсъние, психосоматично, органично или психично заболяване (виж 4.1.2. Допълнителна информация).
- За лечение на епилепсия в комбинация с други антиепилептични лекарства (виж 4.1.2. Допълнителна информация).
- Симптоматично лечение на остра алкохолна абстиненция в хода на алкохолна зависимост.
- Като седативно средство за премедикация преди хирургични и болезнени диагностични процедури.
- Като помощно средство при мускулни спазми и за овладяване на церебрална спастичност.

4.1.2. **Допълнителна информация:**

- Relanium е показан за краткотрайно лечение на симптоми на тревожност, както и за лечение на симптоми на генерализирана тревожност, съчетани със симптоми на депресия. Симптомите на генерализирана тревожност се характеризират с прекомерни, почти нереални стракове, свързани с различни житейски ситуации. Тези симптоми са придружени от многобройни моторно-вегетативни реакции като например лесна уморяемост, тикове, треперене, напрегнатост, нервност и хиперактивност на автономната нервна система, т.е. краткотрайно и повърхностно дишане, тахикардия, палпитации, изпотяване, студени и потни ръце, сухота в устата, изчервяване, диария, както и психологични симптоми като загуба на кураж, страх, затруднено заспиване, загуба на апетит и дори проблеми с паметта.
- Монотерапията с бензодиазепини, с изключение на клоназепам, не се прилага за лечение на епилепсия. Приложен перорално заедно с други лекарства, Relanium представлява допълнително фармакотерапевтично средство при профилактиката и лечението на епилептичните пристъпи, главно парциалните пристъпи в прости симптоми и Джаксъновите пристъпи, както и *petit mal*, акинетични пристъпи, Синдром на Lennox-Gastaut и видовете епилепсия, резистентни към лечение с други лекарства.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9858/01.11.04	
662/12.10.04	



4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировката на Relanium трябва да се определя индивидуално за всеки пациент и да се прилага най-малката ефективна доза, особено при изтощени и възрастни пациенти, при пациенти с чернодробни заболявания и хипоалбуминемия.

Дългото време на полуелиминиране ($t_{0.5}$) на Relanium и неговите метаболити е предпоставка за бавното достигане на стабилни плазмени нива - характеристика, която трябва да се вземе предвид при започване на лечението и при увеличаване на дозите.

Първоначални дози по-ниски от обичайните са препоръчителни при деца, изтощени и пациенти в напреднала възраст, както и при пациенти с чернодробни заболявания и хипоалбуминемия, тъй като при тези групи рискът от поява на нежелани реакции е повишен.

Обичайната дозировка на Relanium е:

Възрастни:

- Симптоматично лечение на състояния на тревожност: от 2 до 10 mg, два до четири пъти дневно
- Безсъние, съчетано със симптоми на тревожност: от 5 до 30 mg при лягане
- Като помощно антиепилептично лекарство и за облекчаване на остър мускулен спастичитет: от 2 до 15 mg дневно (до максимална дневна доза 60 mg), разделени в няколко приема дневно
- Лечение на абстинентни симптоми при внезапно спиране на алкохолната консумация: 10 mg 3-4 пъти дневно през първите 24 часа, последвани от 5 mg 3-4 пъти дневно, ако е необходимо;
- Като седативно средство за премедикация при стоматологични или малки хирургични процедури; при тензионно главоболие : от 5 до 20 mg
- При пациенти в напреднала възраст началната доза не трябва да превишава 2,5 mg два пъти дневно.

Деца:

Деца над 3-годишна възраст

- Relanium може да се прилага в дози от 1 до 2,5 mg 3-4 пъти дневно, или 0,12 до 0,8 mg/kg телесно тегло, или 3,5 до 24 mg/m², разделени на 3-4 приема дневно. След достигане на стабилните плазмени нива дозата трябва да се определи в зависимост от терапевтичния отговор и поносимостта. Relanium се използва като помощно средство за лечение на епилепсия при деца в дози от 6 до 15 mg, разделени в няколко приема дневно, и дори до 30 mg дневно.

При деца Relanium се прилага след внимателна преценка на съотношението полза/риск като продължителността на лечението следва да бъде минимална - 4 седмици. Продължаването на лечението за повече от 4 седмици трябва да става след внимателна преценка на съотношението полза/риск като максималната продължителност не трябва да е повече от 3-4 месеца. Прекратяването на лечението трябва да бъде с постепенно намаляване на дозата в течение на най-малко 2 седмици, за да се намали риска от поява на симптоми на отнемане.

Relanium обикновено се прилага в дози, разделени в 3-4 приема дневно, въпреки че след достигане на стабилни плазмени нива, Relanium може да се прилага 1-2 пъти дневно, като по-високата доза се приема вечер за да се избегне прекомерна седация през деня.



4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към бензодиазепини или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.
- Тежка дихателна недостатъчност
- Синдром на сънна апнея.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- При пациенти с остро отравяне от алкохол, седативни лекарства, наркотични аналгетици, невролептици или литиеви соли.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба Relanium не трябва да се използва при пациенти със закритоъгълна глаукома, въпреки че може да се използва при пациенти с откритоъгълна глаукома. Някои клиницисти подлагат под въпрос това специфично противопоказание, тъй като лекарството не проявява холинолитична активност и не повишава вътреочното налягане. Освен това, досега е докладван само един случай на повишено вътреочно налягане свързан с едновременното приложение на Relanium и друг лекарствен продукт.

- Relanium не трябва да се прилага като монотерапия при депресия или тревожност с депресия; не трябва да се употребява от невротични пациенти с депресия или други психози, при които тревожността не е доминиращ симптом.
- Relanium трябва да се прилага със специално внимание при пациенти с личностови разстройства.
- Продължителното лечение с Relanium налага периодично проследяване на чернодробните, бъбречни функции и кръвната картина.
- Relanium трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробни и бъбречни нарушения, хронични белодробни заболявания протичащи със задух и myasthenia gravis.
- Пациентите, лекувани с Relanium, трябва да са предупредени за възможните негативни ефекти на продукта върху паметта, координацията на движенията и умствените способности, което е от изключителна важност за операторите на машини и шофьорите.
- Пациентите, лекувани с Relanium, трябва незабавно да уведомят лекуващия лекар в случай, че повишат дозата на лекарството, прекъснат лечението или забележат умствени и поведенчески промени.
- Relanium може да предизвика парадоксални реакции като свръхвъзбудимост, тревожност, раздразнителност, агресивност, нарушения в съня, еуфория, неадекватно поведение. Появата на такива реакции изисква прекъсване на лечението с лекарството.

Физическа и психическа зависимост

Физическа и психическа зависимост са последиците от продължително лечение с Relanium, но те могат да се появят и в резултат на краткотрайно лечение с високи дози от лекарството. Поради това, в САЩ Relanium се класифицира като лекарство категория C-4 и попада под надзора на Federal Controlled Substances Act .

Лекарствената зависимост може да се развие и след сравнително кратък период на редовна употреба на малки дози Relanium. Зависимостта е както физическа, така и психическа, и пристрастените лица чувстват остра нужда от прием на лекарството и увеличаване на дозата. Преустановяване на лечението води до абстинентен синдром, чийто симптоми са подобни на тези, наблюдавани при пристрастяване към барбитурати или при хроничен алкохолизъм, и включват сънливост, мучност, неясен говор и световъртеж.



Механизмът на пристрастяване към бензодиазепините все още не е напълно обяснен. Една от възможните причини е относителният дефицит на гама-аминомаслена киселина (GABA) и ефектът на бензодиазепините върху GABA рецепторите.

Внезапното прекъсване на приема на Relanium може да доведе до повторна поява на първоначалните симптоми, лекувани с Relanium, и тези симптоми могат да са много по-силно изразени от преди прилагане на лекарството. Абстинентните симптоми могат да се появят между 3-7 дни след преустановяване на лечението и появата им е по-бърза, ако са използвани краткодействащи бензодиазепини (с по-кратък $t_{0.5}$).

При пристрастени индивиди внезапното спиране на Relanium може да доведе до тревожност, хипервъзбуда, анорексия, безсъние, повръщане, потене, увеличено емоционално напрежение, диария, замъглено виждане, парестезии, атаксия, тремор, коремни и мускулни болки, хиперестезия, халюцинации, остри психози, намален апетит, загуба на тегло и епилептични гърчове (идентични с тонично-клоничните гърчове).

При пациенти, лекувани с Relanium в терапевтични дози в продължение на няколко месеца, може да се наблюдават леки абстинентни симптоми като дисфория или безсъние, които са трудно разграничими от лекуваните първоначално с Relanium. Дългото време на полуелиминиране на Relanium често е причина за появата на абстинентни симптоми няколко дни след преустановяване на терапията. Абстинентните симптоми изчезват след няколко дни до няколко месеца.

За избягване или намаляване интензитета на абстинентните симптоми дозите на Relanium трябва постепенно да се намаляват (намаление на дозата с 0,5 до 2,5 mg). Постепенното прекъсване на лечението е изключително важно за пациенти с анамнеза за епилепсия. Някои клиницисти препоръчват замяната на дълго-действащия Relanium с кратко-действащия lorazepam по време на периода на намаляване на дозата, за да се намали продължителността на абстинентните симптоми. В някои случаи може да се наложи временно връщане към терапията за отстраняване на абстинентните симптоми. Използван е и карбамазепин за стимулиране на микрозомалните ензимни системи на черния дроб.

Честотата на пристрастяването варира в зависимост от популацията, продължителността на лечението и определението на понятието пристрастяване. Някои индивиди не проявяват симптоми на пристрастяване дори след една година лечение с Relanium. Изключително трудно е да се прецени рискът от пристрастяване за даден индивид, но въпреки това при някои пациенти лечението трябва да се преустанови или дозите да се намалят поради риск от пристрастяване.

До известна степен пристрастяването може да се избегне с подходящ подбор на пациентите и подходящ избор на лекарство.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия

- *Лекарства, потискащи централната нервна система* – при едновременно приложение с Relanium се увеличава потискащият ефект.
- *Isoniazide* инхибира, а rifampicin ускорява елиминирането на Relanium.
- *Disulfiram* потиска разграждането на Relanium, удължава времето му на полуелиминиране и намалява плазмения му клирънс. При едновременно приложение на двете лекарства пациентите трябва да са под строго наблюдение, тъй като при някои може да се наложи намаляване на дозата.
- *Cimetidine* – при едновременно приложение с Relanium намалява клирънса и увеличава времето му на полуелиминиране. Взаимодействията с ranitidine са по-слаби и това лекарство трябва да се препоръчва на пациенти, имащи нужда от едновременно лечение с бензодиазепини и H₂ блокери;



- *Антихистамини и комбинирани перорални контрацептиви (съдържащи естрогени)* – тези лекарства подтискат метаболизма на Relanium и повишават серумната му концентрация;
- *Levodopa* – при някои пациенти на лечение с levodopa и Relanium е докладвана намалена ефективност на лечението на симптомите на Паркинсоновата болест. Поради тази причина едновременното приложение на двата лекарствени продукта налага специално обсъждане.
- *Психотропни лекарства*– серумната концентрация на amitriptyline в стационарната фаза може да се повиши при едновременен прием с Relanium; едновременната им употреба може да влоши двигателните функции.
- *Антиациди – magnesium and aluminium hydroxide*– едновременното им приложение с Relanium намалява нивото на резорбцията му. Въпреки това, те не променят резорбцията на Relanium, прилаган продължително.
- *Digoxin* – приложен едновременно с Relanium намалява нивото на бъбречната му екскреция и по този начин увеличава токсичността му; серумните концентрации на digoxin трябва да бъдат внимателно проследявани и при необходимост дозите му да се променят при пациенти на лечение с Relanium.
- *Антикоагуланти* – намаляват свързването на Relanium и desmethyldiazepam с плазмените белтъци, като по този начин повишават свободната плазмена фракция на лекарството.
- *Антихистамини, антиепилептични лекарства, наркотични аналгетици и MAO инхибитори* – Relanium усилва действието им, което изисква намаляване на дозировката им.
- *Ethanol, neuroleptics, barbiturates*– Relanium усилва подтискащия им ефект върху централната нервна система и следователно етилов алкохол не трябва да се консумира по-рано от 36 часа след приложението на Relanium, защото патологичната интоксикация с етанол не зависи от дозата и вида на алкохола;
- *Тютюнопушене* - намалява успокоителния ефект на Relanium.

4.6. Бременност и кърмене

- Relanium е лекарствен продукт от категория D по отношение безопасността на употребата му по време на бременност. Може да се прилага по време на бременност само, ако по лекаря счита че ползата за майката е по-голяма от възможния риск за плода. Бременните жени или жените, опитващи се да забременеят трябва да бъдат информирани за рисковете, свързани с прием на Relanium по време на бременността (всъщност, рядко се налага приложението на Relanium при бременни като успокоително или сънотворно лекарство).
- Преминаването на Relanium през плацентата зависи от степента на свързването му с белтъците в кръвта на майката и плода, което се определя от триместъра на бременността и концентрацията на свободни мастни киселини в майчината и феталната кръв. Резултатите от ретроспективните анализи показват повишен риск от вродени дефекти (напр. несрастнало небце) при деца, чиито майки са приемали Relanium през първите три месеца на бременността. Поради тази причина Relanium е противопоказан особено през първия триместър на бременността.
- Новородени от майки, които са приемали Relanium във високи дози скоро преди раждането (парентерални дози над 30 mg) са по-малко активни, с ниско кръвно налягане, по-ниска телесна температура, страдат от апнея и от нарушения на смукателния рефлекс, имат разстроена чувствителност за студено и увеличени



нива на плазмения билирубин. Приложението на Relanium по време на раждане може да предизвика тахикардия при плода.

- Абстинентен синдром е наблюдаван при деца, чийто майки са приемали Relanium по време на бременността.
- Relanium преминава в майчиното мляко, затова при абсолютна необходимост от употреба на лекарството, кърменето трябва да се преустанови по време на приема.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да са предупредени за възможните отрицателни ефекти на Relanium върху паметта, двигателната координация и умствените способности.

Relanium може да влоши психофизическите възможности и затова, по време на прилагане на лекарството, пациентите не трябва да управляват моторни превозни средства и да работят с машини, въпреки че изследванията са доказали, че приемането на Relanium в дози от 6 и 15 mg дневно, приети фракционирано, не се отразява отрицателно на резултатите от психомоторните тестове в статистически значими стойности. Не са провеждани наблюдения при по-високи дози и при продължително приложение на продукта.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

- Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при лечение с Relanium са умора, сънливост, намаление на интелектуалните способности и психомоторните рефлексии, намалена мускулна сила, световъртеж, атаксия, нарушения в походката, дезориентираност, забавена реч, тремор на ръцете.;
- По-рядко срещани нежелани реакции, възникващи при лечение с Relanium включват , гадене, хълцане, повръщане, запек, увеличен апетит или анорексия, намаление или повишение на телото, повишена жажда, сухота в устата или повишена саливация, бронхиална хиперсекреция, подуване на езика и метален вкус, промени в либидото, менструални и овулаторни нарушения, гинекомастия, уртикария, еритем, сърбеж, свръхчувствителност към светлина, алергични реакции, хипотония, отоци, задръжка или изпускане на урина, трудно уриниране, конюнктивит, зрителни нарушения (диплопия, нистагъм, замъглено зрение), главоболие, мускулни спазми, артралгия, сетивни нарушения, тахикардия, повърхностно дишане, увеличено потене и почервяване;
- Симптомите от страна на централната нервна система са често срещани нежелани реакции при лечение с Relanium, тъй като са следствие от действието на лекарството върху централната нервна система. Тези симптоми често се наблюдават през първите дни на терапията и при появата им трябва да се обмисли намаление на дозата или прекратяване приема на лекарството. Първоначално могат да се появят уморяемост, слабост, сънливост, атаксия, дезориентираност, световъртеж, припадъци и парадоксална хиперстимулация на ЦНС – разговорливост, тремор, еуфория, нарушения на съня, кошмари, хиперактивност.
- Relanium може да предизвика загуба на паметта като интензитетът на тези симптоми е различен и зависи за всеки пациент от начина на приложение и дозата на лекарството;
- Продължителното приложение (дори в терапевтични дози) може да доведе до развитие на физическа и психическа зависимост (виж т. 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба). Рязкото преустановяване на лечението може да причини абстинентни прояви или повторна поява на оплакванията.



- Лечението с Relanium може да предизвика или да утежни депресия, особено при пациенти с анамнеза за депресия .
- Рядко могат да се наблюдават алергични реакции, както и агранулоцитоза, анемия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, чернодробно увреждане и хипотония.

При деца, изтощени и пациенти в напреднала възраст, и при пациенти с чернодробна недостатъчност или с хипоалбуминемия, при които рискът от нежелани лекарствени реакции е повишен, началните дози diazepam трябва да бъдат намалени

4.9. Предозиране

Предозирането на Relanium предизвиква сънливост, координационни нарушения, неясна реч, дезориентация, отслабени рефлексии, хипотония и гърчове; може да се наблюдава подтискане на дишането и апнея. В такива случаи е съобщаван сърдечен арест. Смъртни случаи от предозиране на Relanium без едновременно приложение на алкохол или други подтискащи ЦНС вещества, са наблюдавани много рядко.

Лечението на остро отравяне с Relanium трябва да е според правилата за спешно лечение на отравяния. Ако поглъщането на лекарството е било скоро преди пристигането на пациент в съзнание, трябва да се предизвика повръщане; при пациенти в безсъзнание се препоръчва стомашна промивка след предходна интубация за предпазване от аспирация на стомашно съдържимо. След стомашната промивка се прилагат осмотични лаксативи и активен въглен за улесняване отделянето на лекарството от стомаха. Трябва да се проследяват сърдечната честота, дишането и кръвното налягане. При поява на хипотония може да се приложи норадреналин интравенозно; кофеин и натриев бензоат като профилактика срещу подтискане на ЦНС.

Flumazenil е бензодиазепинов антагонист и може да се използва като помощно средство при лечение на предозиране с бензодиазепини, но неговото приложение не може да замести рутинната първа помощ при пациенти с отравяне.

Relanium не може да бъде отстранен от организма чрез хемодиализа.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код **N05B A01**.

- Механизмът на действие на Relanium най-вероятно е свързан с потенциране на инхибиторното действие на гама-аминомаслената киселина (GABA) – един от невромедиаторите на централната нервна система. Relanium осъществява действието си върху централната нервна система в областите, отговарящи за контрол на емоциите, т.е. лимбична система, таламус и хипоталамус. Поради тази причина Relanium има анксиолитично, седативно, сънотворно, антиепилептично и миорелаксантно действие. Лекарството има способността да предизвика всички стадии на подтискане на централната нервна система, от лека седация до сън и кома.
- Приема се , че централният механизъм на действие на Relanium се състои в алостерично взаимодействие на мембранни рецептори с GABA рецепторите, което води до отваряне на хлорните каналчета и увеличаване на транспорта на хлориди в невроните. Като резултат от това се получава хиперполяризация на невронните мембрани и невронална инхибиция, причинена от намалена секреция на невромедиатори. Някои изследователи предполагат, че рецепторните места за бензодиазепините са хетерогенни (с два подтипа рецептори), но все още не е ясно клиничното значение на това откритие;



- Анксиолитичното действие на Relanium, както и способността му за парадоксална стимулация на централната нервна система, може да е резултат от деподтискане на подтискащия отговор. След няколкодневно приложение на лекарството може да се наблюдава намаление на продължителността на REM (Rapid Eye Movement) фазата на съня, което е обратимо при прекъсване на лечението. Третата и четвъртата фаза на съня са значително намалени при лечение с Relanium в стандартни дози, но клиничното значение на това откритие все още не е изяснено; Relanium улеснява заспиването, увеличава продължителността на съня, повишава прага на събуждане в процеса на заспиване, значително подтиска фаза 4 на съня (SEM) и инхибира REM фазата, като това инхибиране е значително по-слабо от предизвиканото от други сънотворни средства. Според някои изследователи влиянието на Relanium върху SEM фазата на съня предпазва възрастните от кошмари.
- Миорелаксантното действие на Relanium се свързва със способността му да инхибира аферентната полисинаптична невротрансмисия. Лекарството може да подтиска моно- и полисинаптичните рефлексии, действайки като инхибитор на нервната трансмисия или блокирайки синаптичното предаване на сигнала. Вторият предполагаем механизъм на действие на Relanium е чрез подтискане на мотоневроните и на мускулните функции; Relanium е с доказана ефективност като допълнително средство при физиотерапия и лечение на болки и дискомфорт, предизвикани от мускулни нарушения. Повечето резултати от проучванията предполагат, че Relanium е по-ефективен от другите спазмолитици. Лекарството е ефикасно както при краткотраен, така и при дълготраен спастичитет на скелетните мускули, предизвикан от възпаление, заболявания на двигателния неврон, отравяне със стрихнин и тетанус.
- Relanium предпазва от конвулсивни гърчове, предизвикани от електрична стимулация или pentetrazole при експерименти с животни. Лекарството действа главно чрез засилване на синаптичното инхибиране и подтиска процесите на разпространение на епилептиформна активност, като въпреки това не влияе върху нормалните акционни потенциали. Relanium в стандартни дози оказва незначително въздействие върху автономната, дихателна и сърдечносъдова система.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Diazepam, лекарственото вещество на Relanium, се резорбира бързо и почти изцяло в стомашно-чревния тракт и максималната серумна концентрация се достига 30 – 90 минути след перорално приложение на лекарството. След интрамускулно въвеждане резорбцията е бавна и непълна и затова максималните серумни концентрации са по-ниски в сравнение с перорално приложение.

Серумните концентрации на diazepam и неговите метаболити (които също са фармакологично активни) са правопрпорционални на приложената доза и могат да варират значително при различните индивиди. Анксиолитичен, седативен и антиепилептичен ефект са наблюдавани дори след първата доза diazepam. При продължително лечение и след достигане на стабилно състояние тези ефекти са засилени. Серумната концентрация на diazepam е трудна за анализиране, но въпреки това се приема, че серумни концентрации >300ng/ml, включващи и диазепамовите производни, са терапевтично ефективни. След интравенозно прилагане на diazepam в стандартни дози, анксиолитичен, седативен и антиепилептичен ефект се наблюдават след 1 – 5 минути и продължават



Разпределение

Diazepam се свързва 98 – 99 % със серумните протеини и тъканното му разпределение е много бързо. Обемът на разпределение е 1,1 l/kg. Бързото разпределение се доказва и от бързото намаляване на серумната концентрация на лекарството след интравенозно приложение. Diazepam и неговите метаболити преминават през кръвно-мозъчната бариера и през плацентата и концентрацията им в кръвта на плода може да е равна или по-висока от тази в майчината кръв.

Diazepam преминава бързо в гръбначно-мозъчната течност и в мозъчната тъкан, след което действието му намалява, тъй като лекарството се преразпределя към мастната и други тъкани. Diazepam и метаболитите му преминават и в млякото при кърмещи жени.

Елиминирание

Елиминиранието на diazepam от организма е двуфазово. Първата фаза е на бързо разпределение, последвана от по-дълга фаза на елиминирание с време на полуелиминирание, вариращо между 20 и 50 часа. Diazepam се метаболизира в черния дроб, където се образуват активните му метаболити – oxazepam, temazepam и desmethyl-diazepam. Биологичното време на полуелиминирание на Diazepam и метаболитите му при здрави индивиди е както следва: diazepam: 20 до 50 часа; desmethyldiazepam: 30 до 200 часа; 3-hydroxydiazepam: 5 до 20 часа; oxazepam: 6 до 20 часа. При някои пациенти лекувани с diazepam тези разлики могат да са дори по-високи.

Образуването на метаболитите води до удължаване действието на диазепам до 2 -5 дни, тъй като те имат по-дълго време на полуелиминирание и общото им количество в тялото се увеличава след кратък период на приемане на лекарството. Лекарствените метаболити с $t_{0,5}$ по-дълго от това на нативното лекарство могат да имат и по-висока серумна концентрация от неговата. Метаболитните процеси зависят от различни фактори като пол, възраст, хранене, чернодробни и бъбречни функции, хормонален статус, тютюнопушене, заболявания, едновременно приложение с други лекарства. Лекарственият метаболизъм е различен и в зависимост от генетично обусловените разлики в метаболитните процеси. Биологичното време на полуелиминирание на diazepam е удължено при пациенти в напреднала възраст, пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност. То е удължено и при недоносени деца и новородени в сравнение с възрастни и по-големи деца.

Само незначителна част от diazepam се екскретира непроменена с урината, т.е. свързана с глюкуронова киселина; по-голямата част от лекарството се екскретира под формата на метаболити. Oxazepam и хидроксилираните метаболити на diazepam се свързват с глюкуронова или сярна киселина и се екскретират с урината.

Стабилното състояние на diazepam се достига средно след 5 биологични периода на полуелиминирание ($5 \times t_{0,5}$).

Бионаличност

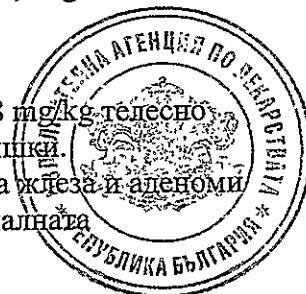
Основни характеристики на проучванията

Параметрите на бионаличност на Relanium са определени при 12 пациента с ипшиалгия в резултат на протрузия на nucleus pulposus след еднократно приложение на доза от 20 mg. Изпитването е проведено по кръстосания метод (cross-over method) с използване на аналог на изпитваното лекарство със същата дозировка. Установено е, че резорбцията на diazepam от гастро-интестиналния тракт е идентична за двата тествани препарата. Максималната концентрация в кръвта се достига след 1,5 часа (442,9 ng/ml). $AUC = 5924,2 \text{ ng/ml/h}$.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са установени мутагенни свойства на Relanium при дози до 758 mg/kg телесно тегло при интраперитонеална инкубация на щамата *Salmonella typhi* при мишки.

В 24-месечни изпитвания са установени карцином на щитовидната жлеза и аденоми на тестисите при плъхове, третирани с дози 30 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при човек.



6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощно вещество	Количество в една таблетка 5 mg
Lactose	0,04134 g
Potato Strach	0,02154 g
Talc	0,00105 g
Magnesium Stearate	0,00035 g
Colloidal Silicon Dioxide	0,00070 g
Yellow Dye CI 4700	0,00002 g

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C, на сухо, недостъпно за деца място. Да се пази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Вторична опаковка: картонена кутия.

Първична опаковка: блистер от PVC и алуминиево фолио

Количество в една опаковка: 20 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford, Middlesex
UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на (частична) актуализация на текста

GCT issue 1, 06/12/2000

